Travail du Service du Dr Louis Martin (Hôpital de l'Institut Pasteur)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 255

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Albert LAFFAILLE

Né à Bagnères-de-Bigorre, le 23 mars 1891

La Vaccination antidiphtérique par l'Anatoxine de Ramon

Président : M. NOBÉCOURT, *professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1928

Travail du Service du Dr Louis Martin (Hôpital de l'Institut Pasteur)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Albert LAFFAILLE

Né à Bagnères-de-Bigorre, le 23 mars 1891

La Vaccination antidiphtérique par l'Anatoxine de Ramon

Président : M. NOBÉCOURT, *professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1928

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Clinique de la tuberculose	L. BERNARD.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
ABRAMI . . .	Pathologie medicale.
AUBERTIN. .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. .	Pathologie médicale
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ. . . .	Pathologie chirurgicale
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHABROL . .	Pathologie médicale.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC. . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON. . .	Physique.
DONZELOT . .	Pathologie médicale.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER .	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expérimentl[e]
GATELLIER .	Pathologie chirurgicale.
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE .	Anatomie.

MM.	
HUTINEL. . .	Pathologie médicale.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgical
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX. . .	Anatomie pathologique
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale
METZGER . .	Obstétrique.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
QUÉNU. . . .	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils. .	Physiologie.
SÉZARY . . .	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VELTER. . . .	Ophtalmologie
VERNE. . . .	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. .	Parasitologie.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.
TANON. . . .	Pathologie médicale
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale
GOUGEROT	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, emises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

72181

A LA MÉMOIRE DE

M. LE PROFESSEUR ALBERT PITRES

Doyen honoraire de la Faculté de Bordeaux
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

In Memoriam :

M. le Docteur Philippe CHASLIN

M. le Professeur Jules DÉJERINE

Madame A. DÉJERINE KLUMPKE

Au Docteur Emile ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Institut

Hommage de reconnaissance et de respectueuse admiration.

Au Docteur Louis MARTIN

Sous-directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

Témoignage de reconnaissance et de respectueuse affection.

A M. le Professeur Louis VAILLARD

Médecin-Inspecteur général de l'Armée
Membre de l'Académie de Médecine
Grand officier de la Légion d'honneur

A Monsieur le Docteur Georges LOISEAU

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur H. DARRÉ

Médecin des Hôpitaux
Médecin de l'hôpital de l'Institut Pasteur

A Monsieur le Professeur Ch. DOPTER

Médecin général Inspecteur
Membre de l'Académie de Médecine

A Gaston RAMON

Chef de service à l'Institut Pasteur

Au Docteur A. VEILLON

Médecin de l'Hôpital Pasteur

A Monsieur le Docteur A.-T. SALIMBENI

Chef de service à l'Institut Pasteur

A Monsieur l'Abbé MAUMUS

Aumônier de l'Hôpital Pasteur
Docteur en Médecine-Docteur ès Sciences

A Monsieur le Professeur NOBÉCOURT

Professeur de la Clinique Médicale des Enfants
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MM. LES PROFESSEURS F. BEZANÇON ET L. OMBRÉDANNE.

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS A. JOUSSET, Pasteur VALLERY RADOT, P. MOCQUOT, OLIVIER, LÉON BINET, ALAJOUANINE.

MM. LES DOCTEURS PAUL CAMUS, LOUIS SAUVÉ, ANDRÉ RICHARD, médecin et chirurgiens des Hôpitaux.

M. LE DOCTEUR J. REILLY.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUGUSTE PETTIT, Membre de l'Académie de Médecine.

MONSIEUR LE DOCTEUR G. ABT.

MONSIEUR LE DOCTEUR R. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE

En témoignage d'affectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR JULIEN DUMAS.

Au Docteur René MARTIN

Ancien interne des hôpitaux

En témoignage de ma fraternelle amitié.

A Monsieur Edmond TENDRON

Chef de service à l'Institut Pasteur

Aux Docteurs Etienne ROUX, PHILIPPE et VIEILLE

A René CHAMBERLAND

Témoignage de sincère amitié.

A MES AMIS

La Vaccination antidiphtérique

par l'Anatoxine de Ramon

AVANT PROPOS

A peine G. Ramon avait-il fait connaître dans sa mémorable communication à l'Académie des Sciences sa découverte de l'anatoxine diphtérique que Louis Martin devant les résultats obtenus par Ramon chez l'animal, n'hésita pas un seul instant à tenter d'appliquer ce produit nouveau à l'immunisation de l'homme contre la diphtérie.

Sous sa direction dès la fin de novembre 1923.des essais préliminaires furent tentés dans son service de l'hôpital Pasteur par H. Darré,G. Loiseau et nous-même, essais qui en quelques semaines devaient nous donner la conviction que l'anatoxine diphtérique allait réaliser les espoirs qu'elle venait de faire naître.

Poursuivant nos tentatives dans le service du Dr Roubinovitch à l'hospice de Bicêtre nous pouvions bientôt mettre au point avec G. Loiseau, la vaccination de l'enfant pendant que Zoeller au Val-de-Grâce

à la demande de Louis Martin réalisait de son côté la vaccination de l'adulte.

Aussi le 29 avril 1924, Louis Martin rapportant à l'Académie de Médecine les résultats de tous ces travaux pouvait-il affirmer que la découverte de l'anatoxine constituait un réel progrès dans la prophylaxie de la diphtérie et méritait de devenir le procédé de choix pour l'immunisation des individus ou des collectivités saines.

Par la suite poursuivant notre action en milieux contaminés nous avons pu constater que l'anatoxine par la rapidité de l'immunité spécifique qu'elle confère méritait de voir son emploi se généraliser.

Nous apportons dans ce travail des faits basés sur un grand nombre d'observations. Certes, il reste incomplet mais du moins avons-nous conscience d'avoir recueilli et présenté des documents sincères.

* * *

Le docteur Louis Martin a bien voulu m'associer à ses travaux. Il m'a toujours témoigné une paternelle sollicitude allant parfois jusqu'à l'extrême indulgence. Qu'il me soit permis de l'assurer de ma respectueuse reconnaissance et de mon fidèle attachement.

Le docteur G. Loiseau m'a accueilli dans son laboratoire. Il n'a cessé de me prodiguer ses conseils et au cours de ses dernières années m'a porté un bien-

veillant intérêt et une amitié dont je me plais à le remercier.

Le docteur H. Darré, enfin a été pour moi un maître et un ami. Pendant 4 ans à l'hôpital Pasteur il m'a été donné de travailler à ses côtés, qu'il me permette de lui adresser ici l'hommage de ma bien vive reconnaissance.

INTRODUCTION

Jusqu'à ces dernières années on avait pu paraître, en France, quelque peu réfractaire à l'utilisation de la vaccination spécifique pour la prophylaxie de la diphtérie.

On n'ignorait rien, sans doute, des essais entrepris dans les pays voisins, en Allemagne, par exemple, à la suite des premières tentatives effectuées en 1913, par Behring, à l'aide des mélanges de toxine et d'antitoxine, dits mélanges « T. A. » et comportant un excès de toxicité plus ou moins grand.

On suivait aussi, avec une grande attention les essais effectués, sur une très grande échelle aux Etats-Unis sous l'énergique impulsion de savants tels que Park et Zingher.

Mais, tout en enregistrant, avec intérêt, les résultats obtenus en Amérique en particulier, les Hygiénistes français ne semblaient guère disposés à utiliser pour l'immunisation active de l'homme vis-à-vis de la diphtérie, les mélanges toxine-antitoxine, et cela, à cause des difficultés de leur préparation et aussi en raison des inconvénients de la méthode mettant en œuvre ces mélanges.

C'est qu'en effet, le mode de préparation des mélanges toxine-antitoxine tel que l'indiquent, par exemple, les auteurs américains ou tel que le prescrit le Service d'Hygiène des Etats-Unis, est très complexe : choisir tout d'abord une toxine et une antitoxine parfaitement stabilisées, déterminer le L. + de la toxine, fixer et ajouter les proportions de toxine et d'antitoxine, etc..., contrôler à différentes reprises sur de nombreux cobayes la toxicité convenable du mélange, etc..., prendre toutes ces précautions afin que le mélange une fois préparé puisse se conserver et ne pas se dissocier, etc..., tout ceci est très compliqué.

Malgré toutes les recommandations des Auteurs de la méthode, malgré tous les règlements des services d'hygiène, des incidents, des accidents sont survenus : au Texas (avec 5 cas mortels), dans le Massachussets, en Belgique (un cas de mort), à Vienne (6 cas mortels), en Australie (12 cas de mort). On a expliqué les différents incidents par un trop gros excès de toxicité des mélanges utilisés. Ce gros excès de toxicité serait dû soit à une dissociation du complexe toxine-antitoxine produite par le froid, soit à une erreur de dosage, soit encore à une erreur tout court. Ces accidents ne doivent sans doute, ni compromettre un procédé de vaccination qui par ailleurs a fourni des résultats intéressants, ni entraver l'essor de la vaccination antidiphtérique en général, mais ils prouvent combien est délicate la préparation des mélanges toxine-anti-

toxine, combien est difficile la détermination des proportions optima des deux constituants des mélanges toxine-antitoxine. Ils justifient d'autre part l'appréhension des hygiénistes français pour l'emploi de ces mélanges.

Lorsque l'on a préparé non sans peine, comme nous venons de le voir, un mélange toxine-antitoxine destiné à la vaccination de l'homme vis-à-vis de la diphtérie, il reste encore un point sur lequel on n'est guère fixé, c'est la valeur antigène d'un tel mélange. Aussi lorsqu'on injecte ce mélange aux sujets soumis à la vaccination, on ne sait rien de l'effet immunisant qu'il va produire, on opère d'une façon tout à fait empirique. Sans doute, on pourrait chercher à apprécier au préalable chez l'animal cette valeur immunisante, mais, il faudrait de très nombreux animaux, un temps très long et ce que l'on peut facilement effectuer au point de vue expérimental devient une impossibilité lorsqu'il s'agit de réalisations pratiques.

L'immunité que peut développer le complexe toxine-antitoxine est très lente à s'établir. Ce n'est guère, suivant les Auteurs américains, qu'après quatre ou six mois qu'il conviendrait de rechercher par la réaction de Schick, l'existence de cette immunité chez les individus injectés, car c'est seulement après ce long délai qu'elle sera apparue chez le plus grand nombre d'entre eux. Cette lenteur d'action des mélanges toxine-antitoxine exclue la possi-

bilité d'utiliser ceux-ci en période d'épidémie, elle en restreint singulièrement l'emploi.

Un défaut sérieux des mélanges toxine-antitoxine c'est leur efficacité relative. En effet, seulement 80 à 85 % (en moyenne) des individus qui ont reçu trois injections de mélange T. A., présentent 6 mois après la dernière injection une immunité suffisante pour que l'épreuve de Schick soit chez eux négative, il reste donc 15 à 20 % des individus soumis à la vaccination qui n'ont pas l'immunité ou une immunité insuffisante et qui peuvent être des candidats éventuels à la diphtérie.

Ajoutons ici que les mélanges toxine-antitoxine ne semblent pas très stables dans leur pouvoir immunisant, à ce point de vue on a signalé ces temps derniers le manque de stabilité particulier au mélanges 1/10 L. + (Bouzhal).

Un autre inconvénient non négligeable des mélanges toxine-antitoxine c'est la présence dans ces mélanges de protéines, et cela dans les statistiques les plus avantageuses, sériques d'origine équine. En quantité bien minime, dans le mélange toxine-antitoxine, ces protéines ne peuvent guère, sans doute, déclancher des accidents sériques mais elles peuvent « sensibiliser » les sujets vaccinés et les préparer à des accidents lors d'injection ultérieure de sérum équin. Ce sont en effet ces quantités les plus faibles des protéines qui sensibilisent le mieux. Aussi depuis quelques années a-t-on remarqué dans les pays où les mélanges toxine-

antitoxine ont été utilisés dans la prophylaxie de la diphtérie une augmentation très sensible des accidents sériques.

On comprend que les difficultés, les inconvénients, les imperfections que nous venons d'envisager aient pu constituer de sérieux obstacles à la pénétration, à la diffusion de la méthode des mélanges toxine-antitoxine, dans les pays où l'enthousiasme des hygiénistes est moins grand qu'aux Etats-Unis, où le public est moins accessible et plus rebelle à la propagande qu'en Amérique.

On saisit maintenant pourquoi en France on n'avait guère été tenté d'utiliser pour l'immunisation active de l'homme vis-à-vis de la diphtérie les mélanges T. A. employés en Allemagne et aux Etats-Unis depuis 1913 (1).

Pourtant une tentative de vaccination devait être réalisée à Paris en 1921-1922 par Renault et Lévy. Ces expérimentateurs après avoir montré les dangers des mélanges toxine-antitoxine à excès de toxicité avaient proposé un mélange à excès d'antitoxine. Le procédé mettant en œuvre ce mélange hyperneutralisé n'était pas non plus sans reproche ; en effet, le mélange devait être préparé seulement au moment de l'emploi, on conçoit le danger de mettre ainsi en circulation de la toxine. D'ailleurs,

1. Une seule expérience, avec un mélange T. A. (préparé à l'Institut Pasteur de Paris) avait été effectué à Strasbourg par Rhömer.

Renault et Lévy ne persistèrent pas dans leur tentative, ils devaient se rallier immédiatement à une méthode nouvelle qui venait de faire son apparition : la vaccination par l'anatoxine diphtérique.

CHAPITRE PREMIER

L'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE

En 1923, un antigène tout différent des mélanges toxine-antitoxine utilisée jusqu'alors, devait être proposé en France par Ramon pour l'immunisation active de l'homme vis-à-vis de la toxi infection diphtérique. Ce nouvel antigène **l'anatoxine diphtérique**, issu de la toxine diphtérique, en a perdu toute la nocivité mais en a conservé et la valeur floculante vis-à-vis de l'antitoxine et le pouvoir d'immuniser les animaux.

L'anatoxine diphtérique (1) a été mise en évidence puis mise au point grâce au phénomène de floculation qui résulte de l'interaction *in vitro* de la toxine et de l'antitoxine spécifiques et qui permet d'apprécier aussi bien la valeur de l'anticorps (antitoxine) que celle de l'antigène (toxine ou anatoxine).

1. Au sujet de l'anatoxine diphtérique, voir G. Ramon, *C. R. Soc. de Biologie*, 89, 1923, p. 2; *C. R. Académie des Sciences*, 157, 1923, p. 1338 ; 158, 1924, p. 422 et 485-689 ; *les Annales de l'Institut Pasteur*, 37, 1923, p. 1003 ; 38, p. 1, 1924 ; 39, 1925, p. 1, voir aussi, *Paris médical*, 6 déc. 1924 et *Journ. médical français*, t. 15, 1926, n° 10.

L'anatoxine peut être obtenue en faisant agir sur la toxine divers agents physiques ou chimiques.

L'un des moyens les plus pratiques pour transformer la toxine diphtérique en anatoxine est celui qui met en jeu l'action combinée du formol et de la chaleur ménagée et prolongée ; on ajoute, par exemple, à un litre de toxine diphtérique fraîchement filtrée à 4 cc. de la solution commerciale d'aldéhyde formique (1), à 40 %, on abandonne cette toxine formolée à l'étuve à 38° ou 40° durant un mois, on obtient au bout de ce laps de temps un produit qui, pour porter le nom d'anatoxine, doit posséder certaines propriétés fondamentales ; il doit avoir *une valeur antigène intrinsèque*, il doit en outre se *montrer parfaitement inoffensif* vis-à-vis des animaux les plus sensibles à la toxine diphtérique.

Ainsi l'anatoxine, préparée avec le formol (2) n'est donc pas simplement une toxine formolée. Il ne suffit pas, comme le croient et comme le font certains expérimentateurs, d'additionner une toxine diphtérique d'un peu de formol, de placer le mélange à l'étuve pendant un mois pour déclarer ensuite qu'on se trouve en présence d'une anatoxine.

1. Cette quantité de formol à ajouter à la toxine varie avec la nocivité de celle-ci, avec la nature du bouillon utilisé pour la produire, etc...

2. Le formol, répétons-le, ici n'est pas le seul agent capable de transformer une toxine en anatoxine, la chaleur seule, d'autres aldéhydes (comme il a été montré par Ramon et Berthelot, etc.). peuvent opérer la même transformation.

En opérant de cette façon on risquerait d'obtenir un produit ou encore toxique et non utilisable ou atoxique mais fort mauvais antigène. C'est ainsi que Lôwenstein en faisant agir, il y a longtemps déjà, le formol sur la toxine diphtérique n'avait pu réussir à en détruire la toxicité non plus qu'à s'en servir pour l'immunisation des animaux et encore bien moins de l'homme.

Donc, pour qu'un produit issu de la transformation d'une toxine ait droit au nom « d'anatoxine » il faut qu'il ait une valeur antigène intrinsèque (1) bien déterminée. Comment, dans la pratique, juger de cette valeur et surtout comment la chiffrer ? A l'aide de la réaction de floculation. Dans un certain nombre de tubes à hémolyses contenant chacun 1 cc. de l'anatoxine dont nous voulons doser le pouvoir antigène, ajoutons sous forme de dilutions d'un sérum antidiphtérique étalon, des unités antitoxiques en nombre progressivement décroissant : 15, 12, 11, 9..., 6, 5, etc... Au bout d'un temps variable nous constaterons par exemple que le tube contenant 10 unités antitoxiques flocule ; nous dirons que l'échantillon d'anatoxine examiné a une valeur de 16 unités anatoxiques ou antigéniques.

Ainsi l'anatoxine, comme l'antitoxine, peut être

1. Il en est ici, de l'anatoxine comme de l'antitoxine. Il ne suffit pas qu'un sérum provienne d'un animal injecté avec un produit issu de la culture du b. diphtérique pour déclarer que ce sérum est un sérum antidiphtérique, il faut que ce sérum ait une valeur antidiphtérique, il faut par exemple qu'il contienne de l'antitoxine dosable soit *in vivo*, soit *in vitro*.

étalonnée, standardisée et cela grâce à la même réaction de floculation convenablemsnt mise en œuvre. Il est possible alors pour certaines applications (par exemple l'immunisation chez l'homme) de choisir des échantillons d'anatoxine ayant une valeur antigène élevée. En utilisant de tels échantillons on n'opère plus empiriquement comme on le fait avec d'autres antigènes, on peut de cette façon et dans une certaine mesure (1) obtenir des résultars plus réguliers et plus constants. Tout ceci trouvera plus loin sa confirmation.

En dehors du pouvoir floculant indicateur de la valeur antigène, le produit provenant de la transformation de la toxine doit posséder pour répondre à la définition que nous en avons donnée, une autre qualité fondamentale : l'innocuité. Il est indispensable de pouvoir mesurer le contrôle de cette innocuité ; pour ce faire : on injecte simplement sous la peau de cobayes de 300 gr., 5 à 6 cc. du produit à contrôler. Ce produit n'est considéré comme une anatoxine utilisable en pratique que si, à cette dose énorme, il ne provoque chez l'animal d'expérience aucune manifestation locale ou générale, précoce ou tardive, d'intoxication diphtérique.

L'anatoxine diphtérique possède encore d'autres qualités qui, quoique moins essentielles, présentent néanmoins une certaine importance.

1. Dans une certaine mesure, car il ne faut pas oublier que si l'immunité développée dans un organisme est en rapport avec la valeur intrinsèque de l'antigène utilisé, elle dépend aussi de cet organisme.

Elle se montre très stable dans son pouvoir antigène ce qui a pu être vérifié *in vitro* (par floculation) et *in vivo*.

Des échantillons d'anatoxine datant de cinq ans déjà ont conservé intacte leur valeur antigène intrinsèque déterminée par la réaction de floculation. ils n'ont rien perdu de leur activité immunisante chez l'animal d'expériences, comme chez l'homme.

L'anatoxine diphtérique est également stable dans son innocuité ; des lots d'anatoxine, gardés pendant plusieurs années dans différentes conditions n'ont pas récupéré la moindre toxicité.

Enfin elle offre une résistance particulière à la chaleur, elle peut être chauffée en effet jusqu'à 65°-70° sans rien perdre de ses qualités.

Cette stabilité de l'anatoxine dans son pouvoir antigène et dans son innocuité, cette résistance au chauffage sont intéressants au point de vue de son emploi dans la pratique.

Ajoutons que l'anatoxine diphtérique exempte de matières protéiques d'origine sérique est incapable de sensibiliser l'organisme humain vis-à-vis de sérums injectés ultérieurement.

Toutes ces propriétés que nous venons d'envisager font de l'anatoxine un antigène bien défini, bien caractérisé qui mérite le nom nouveau qui lui a été donné. Elles différencient l'anatoxine des toxines, des mélanges toxine-antitoxine, et enfin des toxoïdes.

Le pouvoir antigène élevé de l'anatoxine diphté-

rique que révélait la réaction de floculation fut d'abord utilisé expérimentalement pour l'immunisation active des petits animaux de laboratoire : cobayes et lapins. Cette immunisation assez difficile et dans tous les cas très lente à obtenir devait devenir commode grâce à l'anatoxine. Ainsi, par exemple, des cobayes qui reçoivent sous la peau, d'abord 1 cc. d'anatoxine diphtérique ayant un pouvoir antigène élevé, puis trois semaines ou un mois après, une seconde injection de la même dose supportent 10 jours après cette dernière jusqu'à plusieurs milliers de doses mortelles de toxine diphtérique. L'étude des conditions dans lesquelles apparaît et se développe l'immunité du cobaye sous l'influence des injections d'anatoxine a fourni des renseignements qui devaient être précieux pour les essais de vaccination de l'homme à l'aide de l'anatoxine.

Il était tout indiqué de chercher à utiliser l'anatoxine pour *l'immunisation* et *l'hyperimmunisation* des chevaux producteurs de sérum antidiphtérique. Il n'y fut pas manqué, les résultats obtenus à l'heure actuelle chez plus de 400 chevaux ont montré les réels avantages, économie de temps et de matériel (antigène), absence de risques pour la vie et aussi la santé des animaux, etc... qui peuvent être retirés de la substitution de l'anatoxine à la toxine pour la préparation du sérum antidiphtérique. La richesse en antitoxine des sérums fournis par les animaux injectés uniquement avec l'anatoxine ne le cède en

rien à celle des sérums produits à l'aide de l'antigène diphtérique sous sa forme toxique. Les résultats (1) ainsi acquis sous un aussi grand nombre d'animaux, dans la production de l'antitoxine diphtérique prouvent mieux que ne feraient quelques expériences de laboratoire toute la valeur de l'anatoxine au point de vue de l'immunité antidiphtérique.

Telle est, avec les résultats qu'elle permet d'atteindre chez l'animal, l'anatoxine diphtérique. Sa préparation commode, exempte de difficultés techniques, ses propriétés spéciales et bien définies, en particulier son innocuité, sa stabilité, sa valeur antigène intrinsèque appréciable in vitro *par la réaction de floculation, son pouvoir de procurer rapidement aux animaux une immunité active, solide vis-à-vis de l'intoxication diphtérique, tout cet ensemble de qualités et de propriétés devait la faire proposer dès sa mise au point pour des essais de vaccination antidiphtérique chez l'homme.*

1. Bien entendu toutes les anatoxines utilisées étaient étalonnées et choisies en utilisant la réaction de floculation. C'est à cette pratique que nous attribuons pour une grande part les résultats obtenus.

CHAPITRE II

LES ESSAIS PRÉLIMINAIRES DE VACCINATION PAR L'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE

C'est sous la direction de Louis Martin que furent entrepris à l'hôpital de l'Institut Pasteur, dès novembre 1923, par H. Darré, G. Loiseau et nous-même les premiers essais d'immunisation antidiphtérique de l'homme par l'anatoxine, essais qui devaient préciser la valeur de l'immunité spécifique que l'anatoxine diphtérique est capable de déterminer, grâce à la méthode de Römer qui permet de doser le pouvoir antitoxique du sérum sanguin des sujets vaccinés.

Ce pouvoir antitoxique est exprimé en unités d'Ehrlich (ces unités servent également à mesurer le pouvoir antitoxique du sérum antidiphtérique). Pour ce dosage, une expérience préliminaire avec un sérum antidiphtérique étalon et une toxine diphtérique stabilisée est nécessaire : on recherche quelle dose de toxine étalon est neutralisée par un dixième d'unité antitoxique ; pour cela un centimètre cube d'une série de dilutions de la toxine (de un dixième à un centième de centimètre cube par exemple) sont mélangées à un centimètre cube d'une dilution du sérum renfermant un dixième d'unité, les mélanges sont

placés deux heures à l'étuve à 37°, puis vingt-deux heures à la glacière, puis on injecte une fraction de chaque mélange (un dixième de centimètre cube) dans le derme d'une série de cobayes : en examinant les animaux après deux et cinq jours, on observe qu'un certain nombre ne présentent pas de lésion au point d'inoculation (ces animaux correspondent à des mélanges hyperneutralisés), d'autres ne présentent qu'un léger œdème lenticulaire fugace (mélanges à peu près neutres), d'autres enfin une petite escarre de la taille d'une lentille à une pièce de 0 fr.50 (mélanges hypertoniques) ; la dilution qui correspond aux animaux n'ayant présenté qu'un œdème transitoire est sensiblement neutre et la quantité de toxine contenue dans cette dilution peut être prise comme étant neutralisée par un dixième d'unité, soit par exemple, un cinquantième de centimètre cube de notre toxine. Pour arriver au dosage du pouvoir antitoxique de nos vaccinés, nous dirons que toute quantité de sérum de ces sujets qui, mélangée à un cinquantième de centimètre cube de notre toxine étalon et injectée dans le derme du cobaye, après séjour à l'étuve et à la glacière, ne produit pas de lésion locale, contient au moins un dixième d'unité antitoxique.

1° Sujets à réaction de Schick négative

Observation I. — Louis H..., 12 ans, convalescent de grippe, réaction de Schick négative, le 29 décembre 1923, vacciné le 29 décembre avec 0 cc. 5 d'anatoxine.

Réaction locale très légère, température ne dépasse pas 37°8, sous l'influence de la vaccination on voit monter rapidement l'anatoxine de son sérum :

Le 29 décembre avant la vaccination : moins de 1/10 d'unité.

Le 6 janvier : plus de quatre unités.

Le 13 janvier : plus de 7 unités.

Le 19 mars : plus de 9 unités.

Observation II. — André R..., lépreux, réaction de Schick négative, le 17 novembre 1923. Injection de 1 centimètre cube d'anatoxine le 19 novembre, maxima de la réaction thermique consécutive ; 37°8.

Avant vaccination, 19 novembre 1923 : plus d'une unité antitoxique.

Le 15 décembre : plus de 15 unités.

Le 22 décembre : entre quinze et trente unités.

Le 27 janvier : vingt unités.

Observation III. — Gabrielle V..., 38 ans, convalescente d'encéphalite, Schick négatif le 23 novembre 1923.

Première injection d'anatoxine, 0 cc. 5, le 23 novembre suivie d'un peu de rougeur au point d'injection.

Deuxième injection d'anatoxine 1 centimètre cube, le 1er décembre, avec réaction locale caractérisée par un placard inflammatoire assez étendu au niveau du flanc gauche sans infiltration des tissus sous-jacents, sans douleur ni réaction ganglionnaire.

Avant la première vaccination (22 novembre 1923) moins de 1/10 d'unité.

Avant la deuxième vaccination (1er décembre 1923) plus de 2 unités.

8 décembre 1923 : plus de 10 unités.

15 décembre 1923 : plus de 30 unités.

22 décembre 1923 : entre 50 et 60 unités.

29 décembre 1923 : entre 40 et 50 unités.

13 janvier 1924 : 50 unités.

27 janvier 1924 : entre 40 et 50 unités.

29 mars 1924 : entre 20 et 30 unités.

2° Sujets à réaction de Schick positive.

Observation IV. — Georges D..., 13 ans, convalescent de grippe, réaction de Schick positive, le 27 décembre 1923, injection de 0 cc. 5 d'anatoxine, le 29 décembre. Pas de réaction locale.

Nouvelle réaction de Schick positive, le 26 janvier, 28 jours après la vaccination.

Le 29 mars, trois mois après l'injection de 0 cc. 5 d'anatoxine, la réaction de Schick est devenue négative.

Dosage du pouvoir antitoxique avant vaccination, 29 décembre 1923: moins de 1/10 d'unité.

6 janvier 1924 : moins de 1/10 d'unité.

27 janvier 1924 : moins de 1/ d'unité.

29 mars 1924 : moins de 1/10 d'unité.

Observation V. — Louis L..., 52 ans, convalescent de peste bubonique. Réaction de Schick positive, le 18 novembre 1923.

Première injection d'anatoxine de 0 cc. 1, le 23 novembre, tuméfaction locale disparue en 48 heures, très faible réaction thermique.

Deuxième injection d'anatoxine de 1 centimètre cube, le lendemain, empâtement de la région de l'injection, réaction ganglionnaire légère, réaction thermique 38°. Etat revenu à la normale le 3e jour.

Avant la première vaccination, 22 novembre 1923 : moins de 1/10 d'unité.

Avant la deuxième vaccination, 1er décembre 1923 : moins de 1/10 d'unité.

8 décembre 1923 : moins de 1/10 d'unité.

15 décembre 1923 : entre 1/2 et l'unité (15 jours après la deuxième inject.).

22 décembre 1913 : entre 1/2 et l'unité.

13 janvier 1924 : entre 1/2 et l'unité.

27 janvier 1924 : entre 1/10 et 1/5 d'unité.

29 mars 1924 : entre 1/10 et 1/5 d'unité.

La réaction de Schick pratiquée le 26 janvier 1924 (64 jours après la première vaccination et 57 après la deuxième) était négative.

3° Convalescents de diphtérie et de scarlatine.

Observation VI. — Robert E.,., 10 ans, angine diphtérique ayant débuté le 1er décembre 1923, traitée le 4 et 5 décembre par 40 et 20 centimètres cubes de sérum antidiphtérique, porteur de germes, jusqu'au 19 janvier 1924.

La réaction de Schick pratiquée le 27 décembre, 21 jours

après la deuxième injection de sérum antidiphtérique était négative.

Injection d'anatoxine de 0 cm. 5, le 29 décembre 1923. Le lendemain, légère réaction locale. Température entre 38° et 38°5 toute la journée. Le 3e jour disparition de réaction locale, mais la température atteint 38° pendant la journée.

Dosage du pouvoir antitoxique.

Avant vaccination, 29 décembre 1923 : entre 1/5 et 1/2 unité ;

6 janvier 1924 : entre 1/3 et 1/2 unité ;

13 janvier 1924 : entre 1/10 et 1/5 d'unité.

5 février 1924 : entre 1/10 et 1/5 d'unité.

Observation VII. — André D..., 19 ans, angine diphtérique le 15 octobre 1923 : quatre injections de sérum antidiphtérique de 40 centimètres cubes, les 20, 21 et 23 octobre, porteur de germes, jusqu'au 19 janvier 1924.

Injection d'anatoxine de 1 centimètre cube, le 1er décembre 1923. Réaction locale le 1er et le 2e jour (peau douloureuse, rouge, œdémateuse, ganglions douloureux et tuméfiés).

En trois jours disparition de cette réaction.

Réaction générale, le lendemain de l'injection, céphalée, nausées, la température 38°7, le deuxième jour la température revient à la normale ;

Dosage du pouvoir antitoxique :

Avant la vaccination, 1er décembre : plus de 1/10 d'unité.

8 décembre 1923 : plus de 2 unités.

15 décembre 1923 : entre 2 et 9 unités.

29 décembre 1923 : entre 2 et 4 unités.

13 janvier 1924 : entre 1 et 2 unités.

Observation VIII. — Germaine P..., 33 ans, angine diphtérique, le 20 octobre, traitée par trois injections de sérum antidiphtérique de 50, 40, 30 centimètres cubes les 20, 21, 22 octobre, porteur de germes jusqu'au 13 janvier 1924.

Injection d'anatoxine de 1 centimètre cube, le 1er décembre 1923, suivie de réaction locale et générale particulièrement intense.

Réaction locale inflammatoire avec réaction ganglionnaire, aspect pseudo-phlegmoneux, température aux environs de 39°.

Avant vaccination, 1er décembre, moins de 1/10 d'unité.

8 décembre 1923 : plus de 5 unités.

15 décembre 1923 : entre 2 et 5 unités.

22 décembre 1923 : entre 1 et 2 unités.

29 décembre 1923 : entre 1 et 2 unités.

13 janvier 1924 : entre 1/2 et 1 unité.

1er mars 1924 : entre 1/2 et 1 unité.

Observation IX. — Lucien N..., cinq ans, convalescent de scarlatine, vacciné le 29 janvier avec 0 cm. 5 d'anatoxine. Réaction locale très légère, marquée surtout par une éruption qui persiste 5,6 jours : température maxima, 39°, quarante-huit heures après la vaccination.

Le pouvoir antitoxique n'a pu être dosé que sept jours après ce vaccin.

Avant vaccination 28 janvier : 1/10 d'unité.

5 février : plus de 5 unités.

* * *

Quels que soient les cas considérés, nous voyons qu'un premier fait s'impose à notre attention, la haute valeur antigène de l'anatoxine qui se traduit par l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum sanguin.

La production d'antitoxine peut être très rapide : chez un des sujets observés, 1/10 d'unité avant vaccination et plus de 4 unités huit jours après injection de 0 cc. 5 d'anatoxine ; chez un autre, 1/10 d'unité avant vaccination et plus de 10 unités huit jours après deux injections d'anatoxine espacées d'une semaine ; chez deux autres sujets ayant moins de

1/10 d'unité avant la vaccination l'un monte à 2 unités, huit jours après inoculation de 1 cc. d'anatoxine et l'autre à 5 unités, sept jours après l'injection de 0 cc. 5 d'anatoxine.

Chez les vaccinés ayant une réaction de Schick négative avant vaccination (c'est-à-dire ayant déjà un commencement d'immunité), la production d'antitoxine est très forte, elle a atteint 50 unités en un mois chez un des sujets.

Chez quelques malades observés à l'hôpital Pasteur, la disparition de la réaction de Schick après vaccination fut également constatée.

La valeur antigène de l'anatoxine, déjà bien établie par les constatations de Ramon chez les cobayes et les chevaux, ressort très nettement de ces premiers essais d'immunisation antidiphtérique chez l'homme, qui mettent en évidence l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum des vaccinés et la disparition de la réaction de Schick ; après ces essais, il devenait nécessaire, pour se rapprocher de la pratique médicale, de se livrer à des essais plus étendus.

Grâce au Dr Roubinovitch qui voulut bien nous ouvrir les portes de ses services de Bicêtre et de la Fondation Vallée, il nous fut facile avec le Dr G. Loiseau d'appliquer à l'enfant cette nouvelle méthode de vaccination. En même temps au Val-de-Grâce, Zœller sur les conseils de Louis Martin entreprenait l'immunisation de jeunes soldats.

Pour apprécier la valeur antigène de l'anatoxine

diphtérique, il nous devenait désormais impossible de recourir à la méthode de Römer, méthode trop peu maniable malgré sa précision. Grâce à la réaction de Schick, témoin fidèle de l'immunité antidiphtérique, la difficulté devait être vaincue. C'est sous son contrôle que les premiers essais allaient être tentés.

* * *

La *réaction* ou *épreuve de Schick* consiste en deux inoculations intradermiques simultanées de 0 cc. 1 d'une dilution dans l'eau physiologique stérile de toxine diphtérique représentant sous ce volume un cinquantième de dose mortelle pour un cobaye de 250 grammes, l'une des injections est pratiquée avec la *dilution non chauffée*, l'autre avec la *dilution chauffée* de 5 à 10 minutes à 80°.

Ces injections qui ne provoquent qu'une sensation légère et fugace de brûlure sont parfaitement inoffensives. La réaction se limite toujours à des phénomènes d'irritation locale et ce n'est que rarement que l'on constate une infiltration œdémateuse, d'ailleurs passagère, exceptionnellement une nécrose superficielle.

Cette technique permet d'après l'aspect de la réaction provoquée de déterminer non seulement la susceptibilité ou l'état réfractaire du sujet à la toxémie diphtérique, mais encore sa sensibilité à l'égard des substances protéiniques. L'injection de toxine diphtérique non chauffée et chauffée peut donner les

résultats suivants (la toxine non chauffée étant injectée à droite, région du moignon de l'épaule), la toxine chauffée à gauche en un point symétrique).

Absence de réaction de part et d'autre : *réaction négative.*

Réaction du côté de la toxine non chauffée ; absence du côté opposé : *réaction positive.*

Réaction de chaque côté : *fausse réaction.* (Le sujet est hypersensibilisé vis-à-vis des matières protéiques.)

Il est d'usage courant de lire les résultats 48 heures après l'injection intra dermique. Si, dans la majorité des cas les résultats sont assez nets à ce moment, il n'en est pas moins vrai que trop souvent ce n'est que vers le 5e ou le 6e jour que l'on peut faire une lecture, vraiment utile, ce qui ne saurait empêcher toutes les fois que la chose est possible de suivre dès le premier jour et jusqu'au 8e l'évolution de la réaction qui, quand elle existe, se manifeste tout d'abord par l'apparition au point d'inoculation d'une zone inflammatoire d'un rouge vif qui atteint rapidement son maximum de surface (0,50 à 2 fr. en général), vers le 3e jour, la teinte pâlit et autour d'une zone centrale plus pigmentée on voit se dessiner une auréole rosée. La pigmentation centrale va se prolongeant chaque jour davantage et vers le 6e jour apparaît une petite zone de desquamation vraiment caractéristique qui permet dans la grande majorité des cas d'éliminer pratiquement la réaction

protéinique qui ne s'étend guère avec toute son intégrité au delà de 3 jours.

Très simple dans son application, la réaction de Schick est par ailleurs un excellent critère d'immunité et tous les auteurs sont aujourd'hui d'accord pour admettre qu'une réaction positive traduit un état réceptif, une sensibilité particulière à l'infection diphtérique. Une réaction négative traduisant au contraire un état réfractaire. Nous n'insisterons maintenant que sur un point le pourcentage élevé des sujets réceptifs dans la première enfance de 16 mois à 5, 6 ans qui peut atteindre jusqu'à 76 %. Par la suite l'immunité naturelle se renforçant, le pourcentage des sujets réceptifs tombe aux environs de 30 à 40 % aux environs de 25 ans. Mais il faut se rappeler que, suivant les milieux, même à un âge relativement avancé, on peut dans certaines familles, dans certaines collectivités constater jusqu'à 90 % de sujets réceptifs en particulier dans les classes aisées qui ont toujours vécu dans un isolement relatif.

* * *

Tous nos premiers essais d'immunisation antidiphtérique furent entrepris sous le contrôle de la réaction de Schick et seuls furent vaccinés les sujets présentant nne réaction positive.

Essai de Bicêtre. Fondation Vallée à Asnières. — 130 enfants présentant une réaction de Schick positive reçoivent une injection de 0 cc. 5 d'anatoxine

diphtérique. Quinze à trente jours après cette injection, une nouvelle réaction de Schick permet de constater que 49 enfants, soit 37 % étaient vaccinés par cette seule injection. Les sujets non immunisés reçoivent alors une deuxième injection d'anatoxine de 1 cc. La réaction de contrôle nous montre que 88 % des sujets sont immunisés.

Pratiquant une troisième injection de 1 cc. quinze jours après la deuxième, l'épreuve de Schick nous permet de constater que 98 % des enfants soumis à la vaccination sont immunisés.

Val-de-Grâce. — Zoeller retient 59 sujets réceptifs, 48 après 3 injections d'anatoxine à doses croissantes présentaient une réaction de Schick négative. Onze sujets ayant subi deux inoculations présentaient à leur sortie de l'hôpital (six semaines d'observation) une réaction atténuée : ils étaient en voie d'immunisation, dit il justement, aboutissant chez l'adulte aux mêmes résultats que ceux que nous avions obtenus chez l'enfant avec Roubinovitch et Loiseau.

Ainsi, dès la première injection, l'immunité s'établissait ou était acquise (réaction atténuée ou négative) chez environ 37 % des sujets éprouvés. Cette immunité se renforçait à la seconde injection pour atteindre son optimum 98% après la troisième injection et cela au bout de six semaines. Résultat inespéré si nous nous rappelons qu'avec les anciennes méthodes de vaccination l'immunité ne s'établissait

qu'au bout de plusieurs mois et encore chez 80-85% des sujets soumis à la vaccination.

De plus, nous apparaissait déjà nettement le rythme de la vaccination. Trois injections à doses progressivement croissantes espacées de trois semaines (depuis nous avons adopté le rythme de l'injection à quinze jours d'intervalle) qui devait assurer une immunité quasi certaine. Aussi, nous avions confirmé chez l'homme la valeur antigène de l'anatoxine, nos résultats venant corroborer ceux que Ramon avait obtenu chez l'animal.

CHAPITRE III

LES RÉSULTATS DE LA VACCINATION PAR L'ANATOXINE EN MILIEUX SAINS

La preuve était donc faite de l'efficacité de l'anatoxine, de sa parfaite innocuité. Les quelques réactions constatées au cours de ces essais et sur lesquelles nous insisterons plus loin, leur bénignité même ne devait pas nous arrêter un instant dans notre désir de généraliser l'emploi de l'anatoxine diphtérique, non seulement pour protéger des collectivités saines contre les atteintes de la diphtérie mais aussi pour arrêter la propagation de la maladie dans les milieux contaminés.

Depuis quatre ans, nous avons dans les milieux les plus divers pratiqué de nombreuses vaccinations: écoles, internats, sanatoriums. En même temps de nombreux expérimentateurs : Zoeller, Lereboullet, Joannon, Boulanger-Pillet et Gournay, Lesné, Harvier et Réquin à Paris ont apporté à l'emploi de l'anatoxine une contribution des plus intéressantes. Rapporter ici tous leurs intéressants travaux nous paraît une tâche trop ardue, de même que citer tous les travaux entrepris en province. Vaillant dans le Pas de-Calais, Ott et Rousseau à Rouen. Nous-même

ne feront qu'exposer rapidement notre statistique de vaccinations pratiquées en milieux sains nous réservant d'insister davantage sur les vaccinations pratiquées en milieux contaminés, car à nos yeux, ces résultats apportent une preuve décisive en faveur de l'anatoxine diphtérique.

Notre statistique repose sur 2.720 cas personnels ou contrôlés par nous. Nous l'avons à dessein arrêtée à février 1927 devant, dans un travail ultérieur, rapporter une statistique globale s'étendant à 4 ans de pratique quasi quotidienne.

En voici le détail :

Vaccinations antidiphtériques (Déc. 1923-Février 1927).

Hôpital Pasteur, décembre 1923.	10		
Enfants arriérés Bicêtre, fév.-mars 1924	89	après une inject.	37 %
		après 2 inject.	88 —
		après 3 inject.	98 —
Institut des Sourds-Muets d'Asnières.			
Janvier-février 1924	43		
Mai-juin 1924	275	2 inject. sans réaction de Schick.	96 —
Juin-juillet 1924	26	2 inject.-sujets à Schick positif.	7 —
Janvier 1926	11	3 inject. Schick positif.	100 —
Préventorium de Canteleu (Seine-Inf.).			
Mai-juin 1924	186		
Juillet 1924 à juin 1925	65		
Juin 1925 à juillet 1926	93	3 inject. Schick positif.	95,18 —
Orphelinat Prévost à Cempuis (Oise).			
Mai-juin 1925	289	id.	98 —
1926	13	id.	100 —
Ecole libre de la rue R... à Paris.			
Novembre-décembre 1925	255	Schick après 2 inj. chez 72 grands enfants.	89 —
Ecole libre de l'avenue V.-H. à Paris.			
Décembre 1925-janvier 1926	129		
Ecole primaire départementale de Vitry.			
Fin janv. à mars 1926	145	3 inject. espacées de 15 jours	97 —
		3 inj. (2e et 3e espacées de 8 jours.	89 —
Octobre 1926-janvier 1927	52	3 injections.	100 —
Préventorium Marin de St-Trojan.	303		
Sanatorium Minoret à Champrosay.			
Février-Mars 1926	39	3 injections.	
Ecole enfantine de la rue L.-L. à Paris.	7		
Ecole d'Infirmières-visiteuses.			
Janvier-mars 1926	45	3 injections.	97,7 —
1927	24	3 inj. avant la dernière inj. vaccin T. A. B.	100 —
Pensionnat St-Nicolas à Paris	182	3 injections.	97 —
Infirmières de la Maison Ecole de Mlle Chaptal	12	3 injections.	100 —
Apprentis-Orphelins d'Auteuil	180		
Ecole professionnelle Dorian	70	3 injections.	100 —
Ecole de garçons à Vincennes	177		
Nombre total de vaccinés	2.720		

Ainsi, à mesure que s'étendait notre pratique, les faits observés venaient confirmer nos premières observations et la valeur antigène de l'anatoxine se trouvait renforcée chaque jour davantage.

Une ou deux injections si elles suffisaient déjà dans certains cas à immuniser de 37 à 88 % d'individus ne sauraient assurer une immunisation totale. Trois injections sont nécessaires et nous voyons que par ce procédé nous obtenons des pourcentages de vaccination variant entre 98 et 100 %, du moins chez les sujets sains : une exception à la règle toutefois, dans les sanatoriums où la vaccination, soit dit en passant, se montra parfaitement anodine, les pourcentages constatés après trois injections sont légèrement inférieurs à ceux obtenus dans les collectivités saines. Cette déficience, d'ailleurs apparente (le Schick de contrôle étant comparativement au Schick prévaccinal très atténué témoignant d'une immunité acquise récente et réelle) nous paraît être sous la dépendance du terrain, l'organisme de ces sujets, en état d'anergie, ne répondant qu'avec lenteur à la vaccination.

D'autres auteurs venaient bientôt apporter des résultats sensiblement identiques.

A l'hôpital d'Antony, Lereboullet et Joannon constatent que l'état réfractaire qu'exprime un Schick négatif s'est développé en deux mois chez 100 % des sujets ayant reçu 2 injections d'anatoxine et ne s'est manifesté durant le même laps de temps chez aucun des sujets non injectés. Cette constatation est d'au-

tant plus intéressante que Lereboullet et Joannon ont montré que souvent des sujets faisant un long séjour (6 mois, un an) dans les hôpitaux peuvent s'immuniser spontanément.

Plus de 1.000 enfants ont été vaccinés depuis 1925 par Lesné à l'hôpital Trousseau et cela par deux injections d'anatoxine seulement. L'épreuve de Schick montre que dans 90 % des cas la réaction positive avant la vaccination devient et reste négative.

Dans un orphelinat à Arcueil-Cachan, Lereboullet vaccine 96 enfants au moyen de deux injections d'anatoxine, un mois après la deuxième injection l'épreuve de Schick fournit 94,45 % de réactions négatives.

Lereboullet, Boulanger-Pillet et Gournay, injectent à 32 enfants en même temps que la première dose d'anatoxine une quantité d'antitoxine variant entre 4.000 et 8.000 unités antitoxiques, 26 seulement présentaient après la deuxième injection une réaction de Schick négative. En comparant ces résultats aux précédents et aux suivants on se rendra compte que l'état d'immunité passive nuit à l'établissement de l'immunité active. Ceci est à rapprocher aussi des résultats acquis avec le mélange toxine-antitoxine : dans ce dernier cas l'antigène et l'anticorps étant injectés en mélange et non plus simultanément l'immunité obtenue est encore moins prononcée, le pourcentage de Schick négatifs est encore moins élevé (65 %).

Dans un groupe scolaire à Paris, Harvier et Requin pratiquent la vaccination à l'anatoxine sur 200 enfants ; trois mois après la deuxième injection la réaction de Schick effectuée est négative chez 95,4 % des enfants.

Ajoutons que Henseval et Nélis dans des essais pratiqués en Belgique constatent que 94 % des enfants qui ont reçu deux injections d'anatoxine présentent 35 jours après la première injection un Schick négatif.

Zingher aux Etats-Unis obtint en six semaines et après trois injections d'anatoxine (deux de 1/2 cc. et une de 1 cc.) 98 Schick négatifs sur 100 individus vaccinés.

On peut conclure de ces exemples et de l'ensemble des résultats qui ont été fournis par l'épreuve de Schick pratiquée sur des milliers d'individus que :

88 à 90 % des sujets vaccinés au moyen de deux injections d'anatoxine et 97 à 100 % des sujets qui ont reçu les trois injections suivant la technique ou une technique analogue à celle que nous avons indiquée acquièrent en l'espace de 5 semaines à deux mois, selon les cas, une immunité suffisante pour rendre négative la réaction de Schick qui chez eux était positive avant la vaccination.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DES RÉACTIONS CONSÉCUTIVES A LA VACCINATION PAR L'ANATOXINE

Chez le plus grand nombre d'individus l'anatoxine ne laisse pour ainsi dire aucune trace de son passage, ni localement, ni dans l'économie générale. Cependant, chez certains sujets on peut observer des réactions locales ou générales à la suite d'injections d'anatoxine.

Réaction locale.

La première injection de 1/2 cc. d'anatoxine ne produit, en général, aucune réaction locale marquée chez 80 % des vaccinés ; chez 18 % environ on observe, le lendemain, un peu de rougeur au niveau de l'injection (pratiquée au niveau la fosse sus-épineuse) avec empâtement œdémateux sous-jacent un peu sensible, du volume d'une noix à un petit placard de trois travers de doigt ; en quarante-huit heures à trois jours au maximum, le tout est résorbé et les enfants maintenus au lit pendant trois jours demandent, pour la plupart, à se lever avant ce délai.

Ce n'est que 2 % des vaccinés que nous avons observé une réaction locale marquée ; fait important à noter, cette réaction locale accompagnée de réaction générale se produit presque uniquement chez les enfants ayant présenté une fausse réaction de Schick avec la toxine chauffée, indice d'une sensibilité particulière aux protéines. Dans ces cas, on observe un placard œdémateux, large comme la main, chaud et douloureux, souligné à la surface de la peau par une rougeur en cocarde débordant largement toute la surface de l'empâtement avec taches violacées au centre ; en cinq ou six jours, la plus grande partie de l'œdème a disparu, il ne reste qu'une induration du volume d'une petite noix au niveau de laquelle la peau est pigmentée. Chez un enfant de six ans ayant eu la diphtérie en 1922, présentant une fausse réaction de Schick, et que nous avons injecté avec 0 cc. 5 d'anatoxine à titre d'essai, l'induration locale ne dépassait pas le volume d'une noix et s'accompagnait d'une légère réaction ganglionnaire et d'un érythème papuleux en cocarde sans réaction thermique.

La deuxième injection de 1 cc. d'anatoxine n'amène aucune réaction locale chez 60 % des vaccinés ; le plus souvent, les enfants qui avaient déjà réagi à la première inoculation font une réaction sensiblement égale ; quelques-uns qui avaient été indemnes lors de la première injection ont un peu de rougeur et d'œdème ; plus nombreux qu'après la vaccination avec 0 cc. 5 (environ 20 %) sont ceux

qui font un petit placard érythémateux reposant sur une base indurée qui se résorbe facilement en deux-trois jours. Dans quelques cas où la réaction après la deuxième vaccination est plus marquée qu'après la première, nous avons remarqué que la réaction de Schick positive avant la première vaccination sans fausse réaction s'accompagnait, lors d'une deuxième épreuve entre les deux vaccinations, d'une fausse réaction à la toxine chauffée, la première injection d'anatoxine semblait avoir produit une sensibilisation de l'organisme aux protéines.

Les enfants ayant une fausse réaction de Schick accompagnée d'une réaction vraie font, après injection de 1 cc. une réaction locale du même type que celle décrite après la première vaccination.

Après *la troisième injection*, les réactions locales constatées présentent toujours les mêmes caractères.

Réaction générale.

Apaès la première injection d'anatoxine, la réaction thermique oscille entre 37° et 37°8 chez environ 68 p. 100 des vaccinés ; parmi 22 p. 100 présentant une réaction thermique plus marquée ; le plus grand nombre reste entre 38° et 38°8 quelques-uns et parculièrement les sujets avec fausse réaction de Schick dépassent 39° (10 p. 100).

Les courbes d'ascension thermique dont la durée ne dépasse pas trois jours (quatre jours chez les enfants à fausse réaction) présentent généralement

2 maxima vers la trentième et la soixantième heure heure après l'injection, la deuxième étant déjà dans la période de défervescence.

Après la deuxième et la troisième injection la réaction générale peut se renouveler chez certains sujets, les injections suivantes étant chez d'autres absolument anodines ;

Enfin tel sujet réagira la deuxième, tel autre et la troisième.

Cette réaction générale qui n'accompagne pas nécessairement la réaction locale peut s'accompagner parfois, de nausées, de quelques vomissements, mais si pénible soit elle nous ne l'avons jamais vu dépasser trois ou quatre jours et cela dans les cas les plus défavorables.

En aucun cas, ces réactions n'ont été et ne sauraient être attribuées à un reste de poison diphtérique dans l'anatoxine. Elles reconnaissent seulement pour cause et la présence dans l'anatoxine de certaines protéines spécifiques et la sensibilité particulière de certains organismes à ces protéines. Ceci explique qu'elles s'observent plus particulièrement chez les sujets convalescents de diphtérie (Darré, Loiseau et Laffaille) qui sont tout au moins provisoirement sensibilisés par les protéines du b. diphtérique ; chez les adultes qui ont été petit à petit sensibilisés par ces protéines grâce à des petites infections occultes par le bacille de Loeffler, de ce fait elles sont très rares chez les jeunes enfants jusqu'à 8-10 ans. Elles se montrent

surtout chez les individus qui présentent lors de l'épreuve de Schick une fausse réaction. A ce propos disons que la réaction locale peut être prévue d'avance en utilisant l'anatoxi-réaction mise en évidence par Zoeller et que l'on peut provoquer par l'injection intra-dermique d'une dose extrêmement faible d'anatoxine.

Ajoutons que les réactions locales ou générales ne sont guère influencées par l'existence d'une affection intercurrente (tuberculose par exemple, Martin, Loiseau et Laffaille, Lereboullet et Joannon).

D'une façon très générale et d'après les dizaines de milliers d'injection d'anatoxine pratiquées à ce jour, on peut dire que sur 100 injections d'anatoxine on a :

20 à 40 p. 100 de réactions faibles et très faibles,

10 à 15 p. 100 de réactions moyennes,

1 à 5 p. 100 de réactions fortes, surtout locales.

Avec Martin et Loiseau, nous avons observé chez des tuberculeux 10 p. 100 de réactions. D'après Lereboullet, Boulanger-Pillet et Gournay les réactions secondaires à la vaccination ont toujours été légères, jamais graves, Zoeller estime de 1 à 2 p. 100 les réactions vives, 1 à 2 p. 100 les réactions très vives.

L'examen des réactions observées au cours de l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine montre qu'elles ne constituent pas un empêchement à la vaccination des collectivités scolaires. Dans deux externats, en 1924 elles ne nous ont pas empê-

ché de vacciner dans l'un 80 %, dans l'autre la totalité de l'effectif et si dans les externats on voit fréquemment le nombre des vaccinés diminuer de la première à la troisième injection cela tient plus à la pusillanimité de l'entourage de l'enfant, mal renseigné, qu'à la gravité des réactions observées.

Dans un seul cas (écoles de Vincennes), nous avons observé après l'injection de 0 cc.5 d'anatoxine, chez un enfant *convalescent d'une grippe récente*, une réaction locale avec pachydermite étendue, myalgie douloureuse et rougeur ayant persisté 6-7 jours avec une température oscillant entre 39°-40° ; qui s'est terminé sans laisser aucune trace; nous attribuons l'importance de cette réaction à la coïncidence de la vaccination antidiphtérique avec une convalescence de grippe récente que nous ignorions.

Dans les internats, nous avons toujours pu vacciner la presque totalité des sujets ayant une réaction de Schick positive.

Dans les collectivités d'adultes (infirmières) une seule fois la vaccination fut arrêtée après la première injection d'anatoxine par refus d'un sujet ayant eu une forte réaction locale avec nausées, température 39°4, 39°8 pendant trois jours.

Comme tous les médecins ayant pratiqué de nombreuses vaccination antidiphtériques, nous avons constaté la *bénignité et la rareté des réactions chez les enfants de 2 à 6 ans*, quand on a le choix, c'est

l'âge le plus favorable pour l'immunisation antidiphtérique.

Si ces réactions ont retenu ici notre attention beaucoup plus qu'elles le méritent en réalité, c'est que quelques auteurs, Aldershoff, Bessemans, Zingher font à leur propos certaines réserves quant à l'utilisation de l'anatoxine. Ces expérimentateurs n'ont d'ailleurs effectué qu'un nombre d'essais relativement restreint en comparaison de celui sur lequel repose notre statistique ci dessus ; de plus en ce qui concerne Zingher, les réserves qu'il formule ne sont que partielles et ne s'appliquent qu'à l'adulte car déclare-t-il « l'anatoxine représente le procédé idéal de vaccination chez l'enfant ». Quoi qu'il en soit, nous avons tenu à envisager la question de très près et à l'élucider. Nous ferons remarquer ici que la fréquence et l'intensité des réactions qui ont pu être constatées après les injections d'antoxine ne ne sont pas plus élevées que celles des réactions dues aux mélanges toxine-antitoxine type 3 L + par exemple, et pourtant l'on a effectué avec ces mélanges des centaines de milliers d'injections sans qu'on ait songé à faire des réserves sauf bien entendu pour ce qui regarde les véritables accidents causés par ces mélanges et qui avaient pour origine nous l'avons vu un excès de toxine (que cet excès soit dû à une dissociation du mélange ou à une erreur dans la préparation.

Ajoutons d'ailleurs que ces réactions que peut déterminer dans certains cas, l'anatoxine, sont

beaucoup moins prononcées que celles qui très souvent accompagnent nombre de vaccinations (la vaccination jennerienne par exemple ou encore la vaccination antityphoïdique).

Actuellement (avril 1928) des milliers d'injections d'anatoxine ont été faites en France sans que l'on ait signalé en dehors des réactions que nous venons d'envisager, aucun « incident » grave, aucun accident ayant eu une issue fatale. Aussi l'Académie de Médecine et le Ministre de l'Hygiène, ont-ils pu récemment affirmer l'innocuité certaine de l'anatoxine diphtérique telle qu'elle est préparée à l'Institut Pasteur.

Certains expérimentateurs, en particulier Aldershoff, pour éviter les réactions qu'ils avaient constatées ont cherché à purifier l'anatoxine. Or, des essais de toutes sortes entrepris à ce propos, ont montré que la purification de l'anatoxine (ou de tout autre antigène) se fait au détriment de la valeur antigène et par conséquent aux dépens du pourcentage des sujets immunisés. Nous estimons depuis longtemps *qu'en matière de vaccination antidiphtérique et de toute autre vaccination il est beaucoup plus dangereux de donner aux individus une fausse sécurité vis-à-vis de la maladie en leur administrant des vaccins d'une efficacité relative que de faire courir à quelques-uns d'entre eux le risque d'une réaction sans aucune gravité d'ailleurs, en utilisant des vaccins d'une efficacité certaine.*

CHAPITRE V

LA VACCINATION PAR L'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE EN MILIEUX CONTAMINÉS

Immunité antitoxique rapide et s'étendant le plus souvent à tous les sujets vaccinés par l'anatoxine tels sont les résultats que permet de saisir la réaction de Schick. Mais pour être fixé d'une façon plus exacte encore sur la valeur pratique de la méthode de vaccination par l'anatoxine pour la prophylaxie de la diphtérie, il convenait de compléter par d'autres renseignements les indications fournies par l'épreuve de Schick qui affirmaient déjà sans conteste l'efficacité des injections d'anatoxine diphtérique pour la production de l'immunité antitoxique spécifique...

En un mot, il fallait, selon l'expression de Zoeller, voir se superposer à la réaction de Schick, critérium expérimental, un critérium d'ordre épidémiologique qui permit de juger la vaccination par l'anatoxine en période d'épidémie intense. La rapidité relative de l'immunisation par l'anatoxine autorisait cet espoir et bientôt des faits probants allaient venir le confirmer.

Zoeller le premier eut le mérite de tenter l'appli-

cation de la méthode de vaccination par l'anatoxine au cours d'épidémies de diphtérie particulièrement sévères sévissant sur la garnison de Mayence. Dans une première campagne de vaccination, poursuivie en 1924, 143 sujets réceptifs sont vaccinés, un seul cas de diphtérie se déclare parmi eux pendant les vaccinations alors que dans l'effectif des non-vaccinés il y a durant la même période de temps 3 p. 100 de diphtériques.

Dans un asile au Pecq, plusieurs cas de diphtérie survinrent en juin 1924 (4 cas) puis à la rentrée d'octobre (2 cas). Le Dr Bertrand vaccine les enfants de cet asile à l'aide de deux injections d'anatoxine ; par la suite pas de nouveaux cas de diphtérie sauf en août 1925 chez un enfant qui ne devait pas rester plus de 15 jours à l'asile n'avait pas été vacciné.

Flandin rapporte les essais de vaccination entrepris avec P. Lévy dans un lycée de Paris (lycée Carnot) à la suite de quelques cas de diphtérie : 300 enfants ont été vaccinés et aucun nouveau cas de diphtérie n'a été signalé parmi eux depuis un an.

En décembre 1925, 900 enfants de l'hôpital maritime de Berk (pour tuberculose externe), parmi eux seuls, ceux au-dessous de 15 ans, sont vaccinés par l'anatoxine, les entrants (soit près de 500) sont également vaccinés au fur et à mesure de leur arrivée. Depuis le début des vaccinations il y eut 15 diphtéries sans décès dont 5 parmi les enfants au-dessus de 13 ans, 8 au cours des vaccinations et deux chez des vaccinés ayant reçu 3 injections d'anatoxine ;

chez ces derniers la diphtérie a revêtu d'ailleurs, une forme très bénigne se réduisant à une engine rouge et un coryza.

Ces résultats sont d'autant plus probants dit Mozer qui les rapporte, que la vaccination a été commencée en pleine épidémie de diphtérie ; en effet, pendant la période d'un an qui a précédé le début des vaccinations il y eut 67 cas de diphtérie avec 5 décès (en 1924 il y en avait eu 36 avec 3 décès). D'ailleurs pendant que les cas de diphtérie devenaient de plus en plus rares à l'hôpital maritime, c'est à-dire à mesure que s'étendaient les vaccinations au cours de 1926, on voyait en ville de nombreux cas et dans les campagnes environnantes sévissaient de sévères épidémies. Ajoutons pour compléter cette véritable démonstration pratique, que 13 diphtériques isolés d'abord, ont pu être renvoyés encore porteurs de germes, dans leurs salles sans provoquer de nouveaux cas.

Avec Louis Martin et G. Loiseau nous avons pu ces dernières années pratiquer la vaccination par l'anatoxine dans les milieux contaminés les plus divers. C'est surtout à Paris et dans ses environs immédiats que notre action s'est exercée.

1° *Ecole libre de la rue R... à Paris* (Dr Villeprand). A la suite d'un cas de diphtérie survenue en novembre 1925, 234 enfants en raison de l'urgence reçoivent le 20 novembre 1925 sans réaction de Schik préalable une première injection de 0 cc. 5 d'anatoxine. 20 autres absents lors de cette

première séance seront injectés quelques jours plus tard, au total 254 premières injections.

Le 11 décembre, deuxième injection de 1 cc.

Le 6 janvier 1926, tous les enfants de la classe enfantine et des cinq premières classes reçoivent la troisième injection.

Les fillettes du cours supérieur et des ateliers dont l'âge variait de 12 à 19 ans subissent une réaction de Schick et Schick de contrôle qui après deux injections nous donne un pourcentage de 89 % de vaccinés.

Depuis la fin de la vaccination jusqu'à ce jour il n'y a pas eu de nouveaux cas d'angine diphtérique, mais toutes les élèves nouvelles sont systématiquement vaccinées.

2° *Ecole libre de l'Avenue V.-H. à Paris* (*160 enfants*). — Neuf cas de diphtérie dont 2 décès en moins de 15 jours en novembre 1926. Le Dr Perchepied, médecin de l'école demande la vaccination qui est pratiquée d'urgence sans réaction de Schick préalable le 8 décembre 1926. Les familles de 11 enfants refusent la vaccination, l'examen des gorges de ceux-ci révèle un porteur de germes qui est éloigné de l'école et qui viendra à l'hôpital Pasteur se faire vacciner quelques jours plus tard. Le jour de notre première vaccination, une enfant de douze ans nous est présentée comme ayant mal à la gorge depuis la veille ; à l'examen on observe une rougeur marquée des amygdales et de la luette, la gorge est ensemencée et l'enfant fut évacuée sur

l'hôpital Saint-Joseph, culture de bacilles diphtériques positive le lendemain matin, c'était le dixième cas ; enfin, le 11 décembre, une enfant absente lors de la première vaccination nous est signalée comme atteinte d'angine diphtérique : ce fut le onzième et dernier cas.

Les séances de vaccinations durent être multipliées en raison des absents pour maladie et de la saison particulièrement rigoureuse.

Sur un total de 169 enfants, il y eut onze oppositions formelles des familles, 29 absents ; 129 vaccinés dont 14 ont reçu une injection, 15 deux injections et 95 trois injections.

Nous devons signaler une réaction fébrile assez marquée, après injection de 0 cc. 5 d'anatoxine, chez un enfant de vingt-neuf mois qui nous avait été amené par sa mère, ses trois frères n'ont eu aucune réaction ; le médecin de la famille n'a trouvé aucune autre raison que la vaccination ni du côté de l'appareil digestif, ni du côté de l'appareil respiratoire pour expliquer cette température.

3° *Ecole primaire départementale de Vitry-sur-Seine*. — A la suite des vaccinations antidiphtériques pratiquées avec succès à l'Institut des Sourds-Muets d'Asnières et à l'Orphelinat Prévost de Cempuis (Oise) l'administration préfectorale de la Seine nous demanda d'immuniser contre la diphtérie les 429 enfants de l'école primaire départementale de Virty-sur-Seine.

La réaction de Schick fut pratiquée le 20 janvier

1926 sur les élèves des sept premières classes et le 1er février sur les élèves de la huitième à la douzième classe.

Nous arrivions dans un milieu déjà contaminé par la diphtérie, car entre le premier Schick (20 janvier) et la lecture de la réaction (26 janvier) deux enfants : Cor... et Bid... étaient évacués sur l'hôpital des Enfants Malades l'un le 21 janvier pour coryza diphtérique, l'autre le 25 janvier pour angine diphtérique; tous deux avaient un Schick positif et nous verrons se succéder pendant le cours des vaccinations une série d'incidents que nous rapporterons plus loin.

Sur 429 élèves, il y eut 16 oppositions des familles (3,7 p. 100), 2 absents et 409 éprouvés par la cutiréaction à la toxine diphtérique qui montrèrent 137 réactions positives (32,6 p. 100). Ces derniers et 8 élèves absents au moment de la réaction de Schick furent vaccinés.

La première vaccination avec 0 cc. 5 d'anatoxine eut lieu les 26 janvier et 9 février pour 145 sujets (137 réactions positives et 8 non éprouvés) ; la deuxième vaccination avec 1 cc. d'anatoxine fut pratiquée le 23 février (28 jours après la première pour les sept premières classes et 14 jours après pour la huitième à la douzième classe, chez 143 enfants (1 opposition et 1 absent).

Pour la troisième vaccination, nous avons essayé pour une partie des enfants (la moitié des élèves de chaque classe pour égaliser les variations dues à la différence d'âge) de réduire l'intervalle entre la

deuxième et la troisième injection à huit jours, ainsi la moitié environ des sujets ont été vaccinés à trois injections d'anatoxine en vingt et un jours.

Cette pratique ne nous semble pas recommandable ; en effet, les enfants ayant reçu la troisième injection d'anatoxine huit jours après la deuxième n'ont fourni que 89,5 p. 100 de vaccinés, tandis que les enfants inoculés pour la troisième fois, quinze jours après la deuxième vaccination, ont donné près de 97 p. 100 d'immuns.

La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine est depuis pratiquée chez les nouveaux entrants dès la rentrée d'octobre.

4° *Ecole municipale professionnelle Dorian.* — Dans le cours du mois de novembre 1926, cinq cas de diphtérie se succèdent parmi les enfants de cette école dont 4 chez les externes et 1 chez les internes ; devant cette menace d'épidémie l'administration préfectorale éclairée par les résultats obtenus à l'Ecole de Vitry, demande au Dr Louis Martin de faire pratiquer la vaccination antidiphtérique de tous les élèves.

La réaction de Schick est pratiquée le 30 novembre sur 169 élèves, il y a 70 réactions positives.

Les trois vaccinations par l'anatoxine sont faites successivement le 7 décembre chez 70 élèves, le 21 décembre chez 66 élèves et le 11 janvier chez 63 élèves.

Le Schick de contrôle pratiqué le 1er février montre

une réaction négative sur 61 sujets revus ayant reçu trois injections d'anatoxine (100 %).

Après le début des vaccinations trois nouveaux cas de diphtérie ont éclaté, deux 3-4 jours après la première vaccination et un quelques jours après la deuxième le 26 décembre. *Depuis cette date aucun cas nouveau ne* s'est produit et l'un des élèves de la troisième classe, Bourd... resté en contact chez lui, *avec sa sœur atteinte de diphtérie* (*il avait à ce moment reçu deux injections d'anatoxine*) ne contracte pas la maladie.

5° *Apprentis-Orphelins d'Auteuil.* — Trois cas d'angine diphtérique ayant été constaté au début du mois de septembre 1926 parmi les élèves de l'Œuvre des Orphelins-Apprentis d'Auteuil, la direction de cette Institution sur les conseils de son médecin M. le Dr Brégi nous demande de vouloir bien pratiquer la vaccination antidiphtérique.

Sans réaction de Schick préalable les 180 apprentis qui constituaient à l'époque l'effectif de l'Ecole reçurent le 6 septembre une première injection de 0 cc. 5 d'anatoxine. Les 2e et 3e injections furent pratiquées à trois semaines d'intervalle chez tous les enfants.

En octobre, les nouveaux entrants furent soumis systématiquement à la vaccination et ce n'est qu'au début de novembre que nous terminions l'œuvre entreprise. Au total 205 sujets vaccinés sans incident notable. La réaction de Schick de contrôle n'a pu être pratiquée. Constatons seulement que depuis

septembre 1926 le médecin de l'Institution n'a plus observé de cas de diphtérie parmi les jeunes apprentis.

6° *Ecoles de garçons de Vincennes.* — Au début du mois d'octobre 1926 éclatait dans la commune de Vincennes une épidémie de diphtérie. Non seulement, l'élément scolaire mais encore la population étaient sévèrement éprouvés. Les mesures prophylactiques prises : recherche des porteurs de germes, fermeture des écoles n'amenant aucune alimentation de l'épidémie l'administration envisagea la possibilité de recourir à la vaccination.

Grâce au bienveillant concours de M. le Dr Langle, de M. Devillers des difficultés administratives qui auraient pu retarder la mise en œuvre de la vaccination furent assez rapidement aplanies et dès le 6 décembre nous pûmes commencer nos premières injections : 187 enfants des écoles de l'Ouest et du Nord, dont le Directeur M. Dutartre fut pour nous d'un précieux secours et du Dispensaire de la ville de Vincennes, se présentèrent, 177 reçurent leur première injection, 10 enfants ayant été écartés pour des raisons d'ordre médical. A part une réaction particulièrement violente chez un enfant convalescent de grippe aucun incident notable à signaler et lors de la séance de vaccination suivante le 22 décembre 1926, *161* enfants reçurent leur deuxième injection. Le 5 janvier 1927, *134* enfants reçoivent la 3e et denrière injection, si l'on se rappelle que deux injections amènent dans 85-90 % des cas

une vaccination suffisante, on peut dire que la presque totalité des enfants a été immunisée.

* * *

Enfin, il nous a été donné d'appliquer la vaccination antidiphtérique au cours d'épidémies survenues dans des *sanatoriums* et *préventoriums*.

L'immunisation dans ces milieux est possible parce que son innocuité nous paraît démontrée ; les réactions observées ne diffèrent pas de celles constatées chez les sujets sains et la vaccination n'a en aucun cas, réveillé d'anciennes lésions, déterminé la moindre aggravation dans l'état des malades, entravé d'aucune manière l'amélioration des sujets vaccinés qui ont retiré de leur séjour les mêmes avantages que leurs camarades à Schick négatif, observés parallèlement.

Ce que nous avons observé au Sanatorium de Champrosay, à la suite de trois injections d'anatoxine espacées de quinze jours, c'est un pourcentage un peu moins élevé de sujets immuns (87 %). Les vaccinés étaient souvent des sujets débilités, certains mêmes convalescents d'affections pulmonaires aiguës et l'on peut penser que l'organisme, en état d'anergie relative, ne répond qu'avec lenteur à la vaccination. En faveur de cette interprétation nous signalerons que les Schick de contrôle pratiqués quinze jours après la dernière vaccination étaient déjà très notablement diminués chez les sujets restés positifs.

* * *

En arrivant dans les milieux contaminés nous ne nous préoccupons pas de la recherche des porteurs de germes ; si l'épidémie est déjà confimée comme dans l'asile et l'externat de l'avenue V.-H. à Paris (100 enfants) où dans l'espace d'un mois 9 cas de diphtérie avec deux décès se sont produits, nous vaccinons immédiatement sans réaction de Schick préalable, surtout s'il s'agit de jeunes enfants.

S'il s'agit d'une collectivité où la diphtérie est endémique et se traduit tous les ans par un certain nombre de cas de cette maladie, s'il s'agit de grands enfants, si la surveillance médicale est suffisante il peut être opportun de pratiquer la réaction de Schick comme nous l'avons fait à l'éole primaire départementale de Vitry (internat de 429 élèves).

Dans ces cas soit que l'on immunise tous les enfants ou seulement les sujets à réaction de Schick positive nous pratiquons trois injections d'anatoxine (0 cc. 5, 1 cc. et 1 cc.) espacées de quinze jours.

Que se passe-t-il pendant et après la vaccination ? — A l'école de la rue R... à Paris, 10 jours après le début des vaccinations, une fillette de 6 ans, ayant reçu un demi centimètre cube d'anatoxine, fait une angine diphtérique légère qui guérit avec une dose minime de sérum ; à l'école de l'avenue V.-H. le jour même de la première vaccination nous reconnaissons une angine érythémateuse diphté-

rique à son début vérifiée par l'examen bactériologique ; dans la même école trois jours après la première injection une enfant ayant refusé la vaccination est attteinte d'angine diphtérique ; à l'école de Vitry, entre le jour où fut pratiquée la réaction de Schick et la lecture deux enfants sont évacués à l'hôpital pour angine diphtérique ; douze jours après la première injection un enfant présente une gorge rouge, avec bacilles diphtériques ; évacué sur l'hôpital, il est considéré comme porteur de germes ; quelques jours après la deuxième injection un autre enfant est atteint d'angine à fausse membrane traitée par le sérum et guéri ; enfin 7 et 23 jours après la troisième injection, deux enfants sont hospitalisés à l'hôpital Pasteur, l'un avec une gorge rouge, la culture de sa gorge montre du bacille diphtérique, guéri sans sérum, l'autre avec de grosses amygdales anfractueuses, rouges, un point blanc jaunâtre à la base d'une amygdale, culture de bacilles diphtériques positive, guérit également sans injection de sérum. Les angines de ces deux derniers enfants peuvent être interprétées de façon diverse soit comme une angine banale chez un sujet porteur de germes ou, plus vraisemblablement, le premier de ces enfants ayant une réaction de Schick légèrement positive comme une angine diphtérique n'ayant pas évolué au delà du stade érythémateux ou érythémato-pultacé. Un seul de ces enfants après deux injections d'anatoxine a fait une angine à fausse membrane qui aurait peut être guéri sans sérum comme

le montre une observation analogue à celle qui a été signalée par M. Zoeller au cours de vaccination dans un régiment et que nous rapporterons plus loin. Toujours dans l'école de Vitry, 7 mois après la première vaccination un enfant dont la vaccination fut pratiquée en dehors de l'école par *deux injections d'anatoxine* précédées d'une injection de sérum antidiphtérique, conditions que notre expérience nous a montré assez défavorable, et dont la réaction de Schick est restée ou redevenue positive présente une angine à fameuse membrane diphtérique, guéri rapidement par le sérum.

Ces observations ne doivent pas être interprétées dans un sens défavorable à l'efficacité de la vaccination antidipthérique, elles témoignent toutes d'une immunisation insuffisante : enfants n'ayant reçu qu'une injection peu de jours auparavant (nous savons qu'une seule injection n'immunise que 37 % des sujets à Schick positif), ou deux injections (88% des sujets immuns) seules ou précédées d'une injection d'antitoxine et même dans le cas où cette vaccination insuffisante se traduit par l'apparition d'une angine à fausse membrane typique, l'efficacité de l'immunisation par l'anatoxine se traduit encore comme le montre l'observation suivante recueillie au cours de vaccinations antidiphtériques, dans une école d'infirmières :

« *Cinq jours après la deuxième vaccination par l'anatoxine,* le 22 février 1926, Mlle Yvonne C... se plaint de mal à la gorge avec dysphagie légère ; la directrice de l'école pratique un ense-

mencement ; il existe quelques points blancs isolés sur l'amygdale droite, le soir la température est de 40°. Le 25 février, la température est à 39° le matin ; 37°8 le soir ; une fausse membrane est constituée sur l'amygdale droite ; la culture sur sérum, ensemencée la veille, montre de nombreux bacilles diphtériques ; la malade entre à l'hôpital Pasteur ; à son entrée elle présente de grosses amydgales rouges, au pôle inférieur de l'amygdale droite fausse membrane de la dimension d'une pièce de 1 franc, pas de ganglions, température le soir 38° 5. Nous sommes frappés par l'aspect de la fausse membrane qui rappelle les fausses membranes blanches soulevées, entourées d'un liséré rouge que l'on observe dans les angines traitées par le sérum antidiphtérique au moment où celles-ci vont se détacher, la luette participe à la rougeur que l'on observe autour de la fausse membrane, devant cette évolution rapide nous nous abstenons de toute intervention thérapeutique. Le lendemain 25 février, la fausse membrane est complètement tombée, la température est normale, la réaction de Schick pratiquée le 25 février est légèrement positive et suivie de pigmentation. Quinze jours plus tard, la malade quittait l'hôpital ne présentant plus de bacilles diphtériques, à aucun moment depuis son départ de l'hôpital elle n'a présenté de phénomènes de paralysie. Le 4 mars, cette infirmière reçoit une troisième injection d'anatoxine, la réaction de Schick pratiquée plus tard fut négative.

Pour montrer que la *protection conférée aux collectivités par l'anatoxine est solide et durable*, nous croyons utile de rapporter quelques faits observés depuis le début des vaccinations antidiphtériques par l'anatoxine : à Fauquemberghes (Pas-de-Calais) où la majorité des enfants ont été vaccinés, deux cas de diphtérie se produisirent plusieurs mois après la vaccination chez un *adulte et un enfant non vaccinés ;* à l'asile russe du Pecq où tous les enfants sont vaccinés systématiquement à leur

entrée par le Dr Bertrand, à la suite d'une épidémie que ni la recherche des porteurs de germes, ni les injections préventives de sérum, ni la désinfection, ni le licenciement de l'asile n'avaient pas empêché de renaître, *un enfant de huit ans,* qui ne devait rester à l'asile que quinze jours, *n'est pas vacciné par l'anatoxine* ; sept jours après son entrée, il présente une angine diphtérique typique vérifiée par l'examen bactériologique. Le dernier cas d'angine dans cet asile remontait à dix mois. Depuis tous les sujets étant vaccinés, il suffit d'introduire un sujet neuf réceptif dans ce milieu qui reste contaminé pour qu'il prenne la diphtérie. Même osbservation à l'école primaire départementale de Vitry. Pendant la période des vacances, la direction accepte en subsistance pour quelques semaines, cinq élèves d'une école professionnelle, ces derniers restent en contact avec les élèves de Vitry antérieurement vaccinés ou naturellement immuns, l'un des nouveaux pensionnaires *non vaccinés* fait une angine diphtérique ; dans la même école, en octobre 1926, un enfant à Schick positif, non vacciné l'année précédente par suite d'absence pour cause de maladie contracte la diphtérie.

Dans les écoles de l'ouest de Vincennes, après la vaccination de la majorité des enfants *trois cas de diphtérie se déclarent chez des sujets pour lesquels les parents avaient refusé la vaccination par l'anatoxine*.

Dans une commune du Pas-de-Calais, Thiembionne,

les enfants ont été vaccinés en octobre-novembre 1924, un cas de diphtérie s'est produit en février 1927 chez un enfant de huit ans absent au moment de la vaccination. Au Sanatorium de Banyuls sur-Mer où tous les enfants sont vaccinés préventivement, un enfant non vacciné, venu de Paris présente huit jours après son arrivée une *angine diphtérique grave avec croup*, qui guérit par le sérum à hautes doses ; malgré ce contact prolongé avec les autres enfants, tous vaccinés, aucun autre cas de diphtérie.

Dans les écoles du secteur de Bonsecours à Nancy, vingt-trois jours après la fin des vaccinations pratiquées chez la majorité des enfants, un cas de diphtérie se déclare chez un garçon pour lequel les parents avaient refusé la vaccination.

Enfin, à l'Ecole professionnelle Dorian un élève de la troisième classe, à réaction de Schick positive, ayant reçu la deuxième injection d'anatoxine le 26 décembre, reste chez lui, en contact avec sa sœur atteinte d'angine diphtérique, pendant toutes les vacances du premier de l'an, il ne contracte pas la maladie.

Tous ces faits témoignent d'une protection très efficace des collectivités, obtenue par l'immunisation antidiphtérique à l'anatoxine ; les individus de ces milieux contanimés vaccinés sont rendus réfractaires à l'infection diphtérique, toujours prête à renaître comme le démontre les cas de maladie survenant chez des sujets réceptifs introduits de l'extérieur.

En résumé, dans les collectivités où la vaccination est faite après l'éclosion des premiers cas, on voit très vite, qu'après la première ou la deuxième injection les cas nouveaux cessent et si quelques angines diphtériques souvent atypiques se produisent, elles guérissent spontanément ou avec une dose minime de sérum ; ce que l'on observe dans ces *milieux contaminés vaccinés* et cette constatation à la valeur d'une expérience, *c'est l'éclosion de cas de diphtérie chez des sujets non vaccinés venant de l'extérieur ou chez des enfants dont les parents ont refusé la vaccination*, preuve évidente de la valeur antigène de l'anatoxine dans l'immunisation antidiphtérique.

* * *

Tous ces exemples empruntés aux relations des nombreux expérimentateurs qui ont opéré dans les conditions les plus variées de la pratique mettent en évidence mieux encore que les données fournies par l'épreuve de Schick tous les avantages que l'on peut retirer de l'utilisation de l'anatoxine dans la lutte contre la toxi-infection diphtérique. Ils prouvent tout d'abord par le nombre et la variété des individus soumis à la vaccination : enfants, adultes, sujets sains ou malades (tuberculeux par exemple) que l'anatoxine peut être injectée sans incidents fâcheux. *Ils démontrent que la vaccination par l'anatoxine, grâce à l'immunité qu'elle procure, met l'individu en état de résister à la contagion qui le menace*

et qu'elle est capable par la rapidité relative de son action d'empêcher dans les collectivités l'éclosion d'une épidémie de diphtérie. N'y a-t-il pas là réunis tous les éléments d'une méthode de prophylaxie?

A la suite de ces essais nombreux et variés et grâce aux résultats acquis qui devaient d'eux-mêmes forcer l'attention, la méthode de vaccination par l'anatoxine diphtérique devait entrer vers la fin de l'année 1927 dans la voie de la réalisation pratique.

Dans sa séance du 6 décembre 1927, l'Académie de Médecine émettait le vœu suivant :

« Considérant que la diphtérie s'est manifestée l'an dernier avec une malignité spéciale, entraînant une mortalité élevée dans notre pays.

« Que la vaccination antidiphtérique au moyen de l'anatoxine a déjà été utilisée avec succès en France et dans plusieurs Nations.

« Que cette vaccination a fait preuve de son efficacité et de son innocuité.

« Demande aux pouvoirs publics que cette méthode soit instituée systématiquement parmi les enfants, notamment parmi ceux qui, fréquentant les écoles, et que cette pratique soit mise en œuvre dans les départements et dans les villes où l'inspection médicale est organisée. »

Dès qu'il eut connaissance de ce vœu le ministre de l'Hygiène nomma une commission chargée d'étudier cette question de l'application systématique de la vaccination par l'anatoxine de donner

des directives aux services d'hygiène, de propager la méthode dans le public, etc...

Cette intervention de l'Académie de Médecine suivie de celle des pouvoirs publics, a été le point de départ d'un mouvement de généralisation de la vaccination antidiphtérique parmi la population française.

Nombre de grandes villes, Paris et sa banlieue, Lyon (sous l'heureuse initiative de son maire : M. Herriot), Marseille, Bordeaux, Nice, etc..., ont pris toutes les dispositions pour organiser dans les meilleures conditions la vaccination par l'anatoxine dans les écoles en particulier.

Devant les résultats déjà acquis et se rendant compte lui-même de l'innocuité du procédé, le public a pris confiance et dans nombre de collectivités et de localités, il demande la vaccination (1). On peut donc espérer que maintenant avec le concours effectif des pouvoirs publics et des services d'hygiène, la méthode va se généraliser rapidement.

1. L'institut Pasteur a décuplé, depuis quelques mois, la production de l'anatoxine.

CHAPITRE VI

DURÉE DE L'IMMUNITE ACTIVE CONFÉRÉE PAR L'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE

Il est admis généralement que l'immunité active obtenue par la vaccination antidiphtérique est une immunité solide.

Si l'on s'en rapporte à l'expérience des auteurs américains portant sur un très grand nombre de vaccinations par les mélanges toxine-antitoxine, dont les premières remontent à 1915, une immunité suffisante persisterait encore huit à dix ans après la vaccination.

Depuis quatre ans nous avons toutes les fois que la chose a été possible essayé de mettre en évidence la persistance de l'immunité spécifique chez des sujets antérieurement vaccinés par nous, soit par le dosage du pouvoir antitoxique de leur sérum, soit le plus souvent en pratiquant une réaction de Schick de contrôle 1, 2, 3 ans après la vaccination.

Avec Darré et Loiseau, nous avons rapporté les observations suivantes de trois de nos premiers vaccinés à l'hopital Pasteur revus neuf à treize mois après la vaccination.

Observation I. — André R... Après vaccination en *Novembre 1923*, le pouvoir antitoxique atteint 20 unités.

Le 19 novembre 1924, il est encore de *5 unités.*

Observation II. — Germaine P... Convalescente d'angine diphtérique,le pouvoir antitoxique qui de moins de 1/10 d'unité avant vaccination atteint 5 unités.

Le *24 novembre 1924*, onze mois après la vaccination le pouvoir antitoxique est de 1/10 d'unité.

Observation III. — Gabrielle Y... Vaccinée en 1923 par 2 injections d'anatoxine diphtérique, le pouvoir antitoxique du sérum s'élève de 1/10 d'unité avant la vaccination à 50 unités 1 mois et demi après la deuxième injection.

4 mois après (mars 1924) le pouvoir antitoxique du sérum oscille entre 20 et 30 unités.

Le 8 janvier 1925, *soit treize mois après la vaccination*, le dosage du pouvoir antitoxique du sérum accuse 9 unités.

Le 8 janvier 1927, *trois ans après la vaccination le pouvoir antitoxique est de 4 unités*. Il n'est pas modifié par l'ingestion de 10 cc. d'anatoxine. Par contre, à la suite d'une injection de 1 cc. d'anatoxine nous voyons le pouvoir antitoxique s'élever en 8 jours à 12 unités.

En février 1928. nouveau dosage pouvoir antitoxique : *4 unités*. L'injection de 1 cc. d'anatoxine l'élève à 12 unités. Il semble que nous ayons atteint un seuil d'immunité qui après quatre ans reste fixe.

L'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine résiste donc à l'épreuve du temps. Onze mois, un an, treize mois et dans un cas quatre ans après la vaccination la teneur en antitoxine du sérum, bien que diminuée, est encore très manifeste et à des taux (même dans le cas le plus défavorable) très nettement supérieurs

à la quantité d'antitoxine suffisante pour rendre négative une réaction de Schick, critère d'immunité qui nécessite la présence dans le sang de 1/30 d'unité antitoxique. Or, nous observons 9 unités après treize mois, 5 unités après un an, 1/2 unité après onze mois, après un maximum de 5 unités, 4 unités après 4 ans. Ces faits témoignent donc d'une immunité humorale dont la durée et l'intensité dépassent de beaucoup les résultats obtenus avec les différents procédés de vaccinations employés antérieurement. Ils prouvent une fois encore la haute valeur antigène de l'anatoxine qui paraîtra renforcée davantage quand nous aurons fait remarquer que chez deux de nos sujets (l'un strictement isolé en box à l'hopital Pasteur dès le début de la vaccination, l'autre ayant présenté 5 ensemencements négatifs pendant la période d'observation), on peut éliminer l'action des petites infections répétées dues au bacille diphtérique, qui, comme l'ont montré Dudley, Lereboullet et Joannon, peuvent exalter le pouvoir antitoxique du sérum.

De plus, l'observation III le montre surabondamment le pouvoir antitoxique qui tient toujours à un taux élevé quatre ans après la vaccination parait se fixer à un taux immuable que seule peut influencer dans le sens de l'augmentation une nouvelle injection d'anatoxine ce qui nous permet d'affirmer qu'une injection de rappel, pour employer la juste expression de Zoeller, doit pouvoir renforcer une immunité tendant à s'affaiblir.

Par la suite recourant à l'épreuve de Schick nous avons pu avec Roubinovitch et Loiseau arriver à des conclusions identiques. Sur 23 enfants à Schick positif avant la vaccination, l'immunité obtenue *par une seule injection de 0 cc. 5* d'anatoxine persistait chez 17 sujets après dix-neuf à vingt cinq mois, chez 6 enfants l'immunité avait fléchi pendant ce même temps montrant qu'une vaccination unique avec 0 cc. 5 d'anatoxine suffisante chez certains est insuffisante pour d'autres. *Chez 17 enfants l'immunité obtenue par deux injections d'anatoxine (0 cc. 5 et 1 cc.) persistait chez tous les sujets examinés après douze, dix neuf, vingt trois et vingt quatre mois* (1).

Plus récemment éprouvant par la réaction de Schick un lot d'enfants vaccinés par nous à l'école départementale de Vitry en janvier-mars 1926, nous constatons (mai 1928) que les 92 sujets éprouvés présentent une réaction de Schick négative.

A Bicêtre, dans le service du Dr Camus à la Fondation Vallée nous revoyons avec le Dr Loiseau en mars 1928 un petit nombre d'enfants vaccinés en février 1924 :

Premier groupe : 4 enfants dont la réaction de

1. Lereboullet, Boulanger-Pillet et Gournay pratiquent deux injections d'anatoxine chez 69 sujets, huit mois après ils constatent que 100 p. 100 de ces vaccinés offrent une réaction de Schick négative.

Lereboullet et Joannon procédant à une épreuve de Schick chez 10 enfants vaccinés avec succès un an auparavant se rendent compte que la réaction de Schick demeure négative chez ses sujets.

Schick était devenue négative en 1924 après une seule injectien de 0 cc.5 d'anotoxine.

En mars 1928, trois présentent toujours une réaction négative : *après 48 mois l'immunité persiste.* Chez le quatrième la réaction de Schick est redevenue franchement positive, à ce moment nous terminons la vaccination interrompue pendant 4 ans (2 injections de 1 cc.) et le 25 mai 1928 le Schick est négatif.

Deuxièmè groupe : 8 enfants dont la réaction de Schick était devenue négative en 1924 après deux injections d'anatoxine (0 cc. 5 et 1 cc.).

Eprouvés en mars 1928, ils présentent tous les sept une réaction négative.

Tous ces faits montrent bien que l'immunité conférée par l'anatoxine diphtérique, immunité qui s'établir très rapidement nous l'avons vu *est une immunité durable.* Elle persiste toujours quatre ans après la vaccination mais les observations que nous nons de relater *confirment la nécessité des trois injections d'anatoxine pour obtenir une immunité durable chez la majorité des vaccinés* et montrent que si un certain nombre de sujets s'immunisent après une et deux injections d'anatoxine l'immunité obtenue avec une seule injection est assez fugace chez certains ; l'immunité obtenue avec deux injections semble durable, mais un certain nombre de sujets ont besoin d'une troisième vaccination pour acquérir le degré d'immunité décelé par la disparition de la réaction de Schick.

Nous pensons que le temps ne fera que confirmer ces premières constatations sur la durée de l'immunisation active par l'anatoxine et que l'immunité conférée par celle-ci se montrera d'aussi longue durée que l'immunité conférée par les mélanges toxine-antitoxine.

CONCLUSIONS

A la faveur des très nombreux essais effectués en France et des résultats obtenus, on peut dès maintenant fixer des directives pour la mise en œuvre de la vaccination par l'anatoxine.

Nous estimons tout d'abord que l'anatoxine utilisée pour l'immunisation active de l'homme, doit avoir une valeur antigène intrinsèque au moins égale à 7 unités antigéniques. Avec une anatoxine de valeur moindre on s'exposerait à des mécomptes certains. L'anatoxine que délivre l'Institut Pasteur titre au moins 8 unités et le plus souvent 10 unités.

Nous insistons ici encore sur la technique et en particulier sur le rythme des injections. Répétons-le, le maximum d'immunité est atteint dans le minimum de temps en opérant comme il suit : faire une première injection sous-cutanée de 0 c.c. 5 d'anatoxine puis après un intervalle de 15 jours à trois semaines une seconde de 1 c. c. Quinze jours après celle-ci effectuer une troisième injection de 1 cc. 5.

La vaccination systématique en dehors de toute épidémie. Pour faire œuvre prophylactique utile et pratique à la fois il est désirable d'effectuer la vac-

cination systématique de tous les jeunes enfants, dès l'âge de un an 1. C'est, en effet, vers un an que les enfants offrent le maximum de réceptivité à la diphtérie c'est à partir de cet âge et jusque vers 7 ou 8 ans qu'ils s'immunisent le mieux et que d'autre part ils se montrent moins susceptibles de présenter ces réactions à l'anatoxine que nous avons signalées. Nous considérons que chez les jeunes enfants (de 1 à 8 ans) il n'y a pas lieu de recourir avant la vaccination à l'épreuve de Schick, ceci en raison du peu d'avantage qu'on en retirerait et aussi à cause des inconvénients et des difficultés que peut présenter la mise en œuvre de cette réaction par le médecin praticien par exemple (multiplication des injections, manipulation délicate de la toxine nécessaire à l'injection intra-dermique). Ce n'est guère que chez les grands enfants et les adultes que l'on devra user de l'épreuve de Schick ; elle désignera alors les réceptifs à la maladie (qui sont chez les adultes, la minorité) et permettra de ne pas exposer les non réceptifs à une vaccination qui chez eux serait superflue. Quant à la réaction de Schick de contrôle qui rend de si grands services dans une étude expérimentale, elle ne nous paraît pas nécessaire dans la pratique

1. Les nourrissons de quelques mois sont moins aptes à immuniser activement parce qu'ils ont souvent des restes d'immunité passive provenant de leur mère, et aussi probablement parce que leurs tissus possèdent des reflexes réactionnels moindres que ceux de l'adulte, cependant on peut comme l'ont montré Ribadeau Dumas, Lacomme, Chabrun les immuniser en ajoutant à l'anatoxine un autre produit donnant une réaction locale.

habituelle des vaccinations d'autant plus qu'ici, avec trois injections d'une anatoxine dont le pouvoir antigène évalué d'avance est suffisamment élevé (8 ou 10 unités antigéniques) on a la quasicertitude de conférer l'immunité optimum à 98 ou 100 p. 100 des individus réceptils.

Cette vaccination systématique (mais non obligatoire) pourra être effectuée pour les enfants de 1 à 3 ans soit dans les familles soit dans les consultations de nourrissons, les gouttes de lait, les crèches, les dispensaires, les hôpitaux etc... pour les enfants de 3 à 6 ans dans les écoles maternelles, pour ceux de 6 à 13 ans à l'école primaire, pour les adolescents dans les écoles primaires supérieures, dans les établissements d'enseignement secondaire. Enfin, pour les jeunes hommes à la caserne.

La vaccination par l'anatoxine diphtérique est particulièrement indiquée pour les infirmiers, les étudiants en médecine, etc...

Ajoutons que si une autre vaccination, (surtout si elle est obligatoire par exemple la vaccination antyphoïdique dans certaines armées), doit être pratiquée, il y a gros intérêt comme il a été montré (Ramon, Zoeller, Martin, Loiseau et Laffaille) à lui associer la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine en mélangeant extemporanément l'anatoxine et le vaccin antityphique.

Examinons maintenant la conduite à tenir en milieu contaminé, en période d'épidémie.

S'agit-il de *familles ou de collectivités surveillées*

médicalement..... On commencera d'emblée la vaccination, le médecin sera seul juge de l'opportunité d'une injection préventive de sérum antidiphérique, (sérum antidiphtérique purifié, 1000 unités) aux sujets particulièrement exposés ou à ceux qui en cours de vaccination présenteraient quelques signes d'infection diphtérique.

Dans les collectivités non surveillées, ou bien dans les familles pauvres habitant les communes rurales, par exemple, ou lors de l'apparition d'un cas de diphtérie l'isolement du malade est impossible, il semble préférable de faire à tous les sujets qui sont sous la menace immédiate de la contagion, une injection préventive de sérum antidiphtérique, en même temps que la première injection d'anatoxine. Cette façon de procéder ne doit être employée qu'en cas de nécessité urgente, il faut se souvenir en effet que la vaccination associée à la sérothérapie donne de moins bons résultats que la vaccination effectuée isolément (1).

Ce sont-là, pour l'instant du moins, *les principes*, selon lesquels la méthode de vaccination par l'anatoxine peut être appliquée dans la prophylaxie de la toxinfection diphtérique.

* * *

L'ensemble des faits et des résultats acquis en

1. On réduira dans une certaine mesure les inconvénients de cette séro-vaccination en injectant d'abord l'anatoxine puis quelques heures après le sérum antidiphtérique purifié.

France au cours des essais que nous venons de relamet en évidence les avantages que l'on peut retirer dans la prophylaxie de la diphtérie, de la mise en œuvre de la méthode de vaccination par l'anatoxine. L'avenir nous fixera sur la véritable valeur de cette méthode et sur son influence réelle sur la morbidité diphtérique en général.

Vu : le Président de la thèse,
NOBÉCOURT.

Vu : Le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

8332 — Imp. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris — 6-28